

PCT/AT 2004/000309

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 73,00 Schriftengebühr € 247,00 REC'D **0 4 OCT 2004**WIPO PCT

Aktenzeichen A 1538/2003

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

die Firma Sanochemia Pharmazeutika AG in A-1090 Wien, Boltzmanngasse 11,

am 29. September 2003 eine Patentanmeldung betreffend

"Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung samt Zeichnungen mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung samt Zeichnungen übereinstimmt.

> Österreichisches Patentamt Wien, am 15. September 2004

> > Der Präsident:

i. A.

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

K. BRUNŽAK

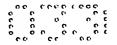
IR & PARTNER TTAMINÄLTE KEG Wico, Lindangasse 8

1153.87.2:114.4

(51) Int. Cl.:

W5-204000 P AT BIA

Nep. Lindingasse 8	(11) Nr.
TENTSCHRIFT	·
Sanochemia Pharmaze	eutika AG
Sanochemia Pharmaz	-
73) Patentinhaber. Wien (A1)	
	Arzneimitteln
(54) Titel der Anmeldung: Verwendung von Galanthamin und seinen Deriv	vaten zum Herstellen von Al Zielen
(54) Titel der Anmeldung: (54) Titel der Anmeldung: (54) Verwendung von Galanthamin und seinen Deriv	
Verwenaung vo	
(61) Zusatz zu Patent Nr.	
(66) Umwandlung von GM	
tota Anmeldung aus (Teilung):	
(62) gesonderte Attitut	ļ
(30) Priorität(en):	
,5 ·	
(72) Erfinder:	
(1-) P	
Aktenzeichen:	
(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:	
2003 09 29 ,	
(60) Abhängigkeit:	
(42) Beginn der Patentdauer:	
n Doller	
Längste mognette	urteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:
(45) Ausgabetag:	Asilung der Patentierbarkeit in Betracht gozog
abaltungen, die für die Beu	Melluna 22.
(56) Entgegenhaltungs	



Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galant seinen Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behapostoperativen Delirs.

Trotz deutlicher Fortschritte in der Anästhesie som perioperativen Versorgung kommt es auch heute bei einem e Anteil der Patienten, an denen größere chirurgische vorgenommen werden, zu postoperativen psych Komplikationen, die unter dem Sammelbegriff "postoperatibekannt sind.

Als Delir bezeichnet man einen Zustand gestörten Bewcharakterisiert durch allgemeine Verwirrung, Herabse kognitiven Funktionen (Aufmerksamkeit, Konzentrat Gedächtnis), Halluzinationen und labiler Emotionen. Damit Delir Elemente der Demenz wie auch psychotischer Zustandb ist aber von diesen vor allem durch seine akute Natur und spontan eintretende, wenn auch oft unvollständige und v Reversibilität abgegrenzt.

Im Gegensatz zu den degenerativen Demenzsyndromen : postoperativen Delir eine ausschließlich funktionale St zentralen Nervensystems vor. Das durch die einzelnen psych Symptome erzeugte klinische Bild kann sehr schnell - ge innerhalb von Sekunden - fluktuieren.

Ein akutes subakutes Delir oder (entsprec) Klassifikationen ICD 293.0 bzw. 293.1 der Weltge organisation) ist oft durch Einnahme von pharmakologisch Substanzen induziert. Zahlreiche solche Substanzen sind | oder Metaboliten von Medikamenten, sodaß ein arzneimitteli Delir (ICD 292.81) gegeben ist. Insbesondere Medikan anticholinerger Wirkung, die das auf dem Neurot: Azetylcholin basierende Nervensystem teilweise blockiere: ein Delir induzieren, jedoch auch Sedativa, wie Benzodiaze Antimanika wie Lithiumsalze.

Auch Rauschmittel bzw. deren akuter Entzug nach ch Gebrauch können Delirien erzeugen. Sehr häufig ist dies bei akutem Alkoholabusus bzw. im Alkoholentzug der Fall (IC



jedoch können auch Cannabisprodukte, Amphetamine, Kokain usw. delirante Zustände verursachen.

Während die genannten deliranten Bewusstseinsveränderungen eine neurochemisch direkt nachvollziehbare Ursache haben, gibt es auch Delirien letztlich unbekannter Genese, worunter trotz des bekannten Auslösers (chirurgischer Eingriff) auch das postoperative Delir zu rechnen ist, da kein zugrunde liegender pathologischer Mechanismus zweifelsfrei bekannt ist.

Das postoperative Delir (POD) wird heute als ein multifunktionelles Syndrom angesehen (1), wobei das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten ebenso eine spielen wie eventuell präoperativ vorhandene kognitive Störungen, nicht näher definierte Einflüsse der verabreichten Narkosemittel, möglicherweise auch bestimmte intraoperative physiologische Veränderungen (2). Obwohl ein POD durchaus unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose vorhanden sein kann, ist es nicht mit der schnell vorüber gehenden gutartigen Desorientierung nach Anästhesie gleichzusetzen. Vielmehr kann ein POD durchaus auch erst am zweiten postoperativen Tag oder auch noch später einsetzen, nachdem das eigentliche Erwachen aus der Narkose klinisch unauffällig verlaufen Somit ist in diesen Fällen eine direkte Wirkung perioperativ verabreichten Änästhetika bzw. Analgetika auszuschließen.

Obwohl die wissenschaftliche Literatur widersprüchliche Angaben über die Inzidenz des POD enthält (was größtenteils auf Unterschiede untersuchten Patientenpopulationen und die verwendete psychiatrische Definition zurückzuführen ist), besteht doch allgemeine Einigkeit, dass sich es um ein durchaus häufig $(^3)$, auftretendes Phänomen handelt insbesondere nach orthopädischen Eingriffen (4) und vor allem bei älteren Patienten. Eine jüngst publizierte Studie (5) fand unter Verwendung der als klinisch sehr relevant geltenden Confusion Assessment Method (CAM; 6) unter 2158 postoperativen Patienten 16% mit voll ausgeprägtem Delir, 13% mit mindestens zwei Schlüsselsymptomen, und 40% mit mindestens einem Symptom, während nur 32% symptomfrei waren.

Obwohl POD also häufig und fast ausschließlich bei stationär aufgenommenen Patienten auftritt, und obwohl es als schlechtes prognostisches Zeichen für den weiteren postoperativen Verlauf gilt,

wird dieser Zustand häufig nicht bemerkt oder nicht beachtet. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass postoperative Patienten in der Regel auf den zuständigen chirurgischen Abteilungen verbleiben und das dortige Personal apathiebetonte (hypoaktive) Delirien oft nicht erkennt. Nur verhaltensauffällige (hyperaktive) Patienten werden mit Antipsychotika und/oder Sedative therapiert (7). Dabei wäre bereits die Therapie des sogenannten subsyndromalen POD (das nicht alle geforderten psychometrischen Kriterien eines POD erfüllt) äußerst bedeutsam, da dessen Bestehen einen Risikofaktor für die Progression zum Vollbild des deliranten Zustandsbildes darstellt, was statistisch gesehen mit verlängertem Spitalsaufenthalt, erhöhter Mortalität nach Entlassung , und verminderter kognitiver Leistung Kontrolluntersuchungen späteren einhergeht (⁸); letztgenannten Spätfolgen spricht man auch vom Zustandbild Postoperative Cognitive Decline (POCD), das in die Demenz übergehen kann.

Die Verwendung von Cholinesterase-Inhibitoren zur Therapie von arzneimittelinduzierten Delirien ist seit geraumer Zeit bekannt. Dies gilt vor allem für das "zentrale anticholinerge Syndrom" (9), jedoch auch für Delirien, die im unmittelbaren Anschluß Behandlungen mit nicht unmittelbar anticholinerg Arzneimitteln auftreten. Beispielhaft erwähnt sei die Anwendung des. prototypischen Cholinesterase-Inhibitors Physostigmin diesbezüglichen Komplikationen mit nicht-narkotisch wirkenden Akut-Sedativa (10).

Die dabei gemachten vorteilhaften Erfahrungen wurden auch auf POD übertragen. Bereits 1978 wurde in der Literatur zur Vermeidung deliranter Zustände nach der Beendigung der Narkose die Injektion einer Einzeldosis Physostigmin unter noch aufrechter Narkose empfohlen (11). Die Therapie eines bestehenden, insbesondere eines sich erst nach einer luziden postoperativen manifestierenden, Delirs wird jedoch nicht angesprochen, sodaß diese Anwendung als intraoperative Prophylaxe eines substanzinduzierten (nämlich unmittelbar mit den Effekten des Narkosemittels Zusammenhang stehenden) Delirs gewertet werden muß.

Die WO 00/032185 A offenbart Effektoren des cholinergen Systems zur Therapie von Delirien, darunter auch des PODs, das als "nicht cholinerges Delir" bezeichnet wird. Darunter wird in der WO



00/032185 A ein Delir verstanden, das entsteht, ohne dass innerhalb 72 Stunden der vorhergehenden 48 bis eine Behandlung Intoxikation mit Substanzen erfolgt ist, die das cholinerge Reizleitungssystem blockieren. Die in der WO 00/032185 geoffenbarte Anwendung von Cholinersterase-Inhibitoren zum Behandeln des PODs soll nach einer Operation erfolgen. Konkrete Beispiele für die Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Behandeln von PODs enthält die WO 00/32185 A nicht Die WO 00/32185 A enthält als einziges Beispiel den Fall einer Patientin, die im Zuge der medikamentösen Therapie ihrer langjährig bestehenden bipolaren Störung eine Lithium-Intoxikation erlitten hatte und deren daraufhin eintretendes Delir mit dem Cholinesterase-Inhibitor "Rivastigmin", einen irreversiblen Inhibitor der Cholinesterasen, der seine Wirkung durch kovalente Modifikation (Carbamylierung) dieser Enzyme ausübt, erfolgreich therapiert wurde. Dabei handelt es sich um ein arzneimittelinduziertes Delir.

Derzeit gibt es kein für die Indikation POD zugelassenenes Arzneimittel sowie keine veröffentlichten systematischen klinischen Studien, die die spezifische Wiksamkeit eines Arzneimittels bei streng definiertem POD wissenschaftlich unterstützen. Somit besteht nach wie ein erheblicher vor medizinischer Bedarf pharmakologischen Mitteln, die ein auftretendes POD schnell beenden. auf minimale Nebenwirkungen einer solchen besonderer Wert gelegt werden, da sìch ein POD-Patient definitionem in der postoperativen Erholungsphase befindet und daher eine reduzierte physiologische und psychologische Stresstoleranz aufweist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, diesem Bedarf gerecht zu werden.

Im Rahmen der Erfindung sind neben Galanthamin die Derivate von Galanthamin in Betracht gezogen, die in den WO 96/12692 A, WO 97/40049-A und WO 01/74820 A geoffenbart sind. Die genannten Dokumente enthalten auch Angaben über die Herstellbarkeit von Galanthamin und seinen Derivaten.

Im einzelnen sind als Galanthamin-Derivate in Betracht gezogen die Verbindungen der allgemeinen Formel

 X_{1} X_{2} X_{3} X_{4} X_{5} X_{5} X_{1} X_{2} X_{3} X_{4} X_{5} X_{5} X_{5} X_{5} X_{7} X_{1} X_{1} X_{2} X_{3} X_{4} X_{5} X_{5} X_{5} X_{5} X_{7} X_{7}

und

10

15

25 $\begin{array}{c} Y_2 \\ Y_3 \\ X_2 \end{array}$

oder Salzen derselben, worin

R₂, R₄, X₁ und X₂ entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

, (II)

30



Y₁ und Y₂ entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyi, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyi, niedriges Alkinyi, Aryl, Aralkyi, Araloxyalkyi, Formyi, Alkyicarbonyi, Arylcarbonyi, Aralkyicarbonyi, Arylcarbonyi, Aralkyicarbonyi, Arylcarbonyi, Ary

A ein Benzolkem ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate substituiert ist;

Z ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren, organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist; und

R_s ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Arylsulfonyl, arylsulfonyl, Arylsulfonyl,

Darunter insbesondere

Bromgalanthamin der Formel

40 -

5

10

15

N-Demethylbromgalanthamin der Formel 10

15

und

20

N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

25

Die Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6Hbenzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

30



Des weiteren sind in Betracht gezogen:

Brom-N-demethylnarwedin (12)



Weiter sind in Betracht

qezogen: Verbindungen der allgemeinen Formel (1)

$$R_3$$

$$R_2$$

$$R_1$$

$$R_3$$

$$R_3$$

$$R_3$$

$$R_4$$

$$R_5$$

$$R_7$$

$$R_7$$

$$R_6$$

Formel (I)

5 wobei

10

15

25

R₁, R₂ entweder gleich oder verschieden sind und

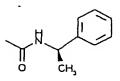
- •Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO2, SO3H, NH2, CF3 oder
- •eine niedere (C₁-C₆) "gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkyloxygruppe oder
- •eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcart om verzweigte (Ar)Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert ist oder
- eine COOH, COO(Ar)Alkyl, CONH, CON(Ar)Alkyl Gruppe oder
- •-(CH₂)_a -Cl, -(CH₂)_a -Br, -(CH₂)_a -OH, -(CH₂)_a -COOH, -(CH₂)_a -CN,
- -(CH₂), -NC, darstellen, wobei
 - •R₁-R₂ auch gemeinsam als -CH=CH-CH=CH-, -O-(CH₂)_a -O-, mit n = 1-3 definiert sein könne

 $R_3 = R_1$, insbesondere OH und OCH₃, weiters

 R_2 - R_3 gemeinsam:-O-(CH₂)_n-O- bilden können, wobei n = 1 - 3

- 20 R₄, R₅: entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkinyl-mit
 - S-R_s, wobei R_s Wasserstoff oder eine niedere (C₁-C₁₀) ,gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist
 - SO-R₈, SO₂R₈ ----
 - OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS).
 - O-CS-N-R_s (Thiourethane).
 - · O-CO-N-R, wobei R, die folgenden Bedeutungen hat:





 O-CO-R₈ (Ester, R₈ siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem Substituitionsmuster von Aminosäuren, wie

• weiters: R₄, R₅ = gemeinsam Hydrazone (=N-NH-R₁₀, =N-N(R₁₀, R₁₁), Oxime (=N-O-R₁₁) wobei R₁₀ Wasserstoff, eine niedere (C₁-C₆) ,gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl -oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und R₁₁ Wasserstoff, eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist.

• sowie Substituenten vom Typ:

10

15

Y₁, Y₂ = O, S, NH oder N-R₁₀ (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

wobei f
ür den Fall, daß R₄ ≠ H darstellt R₃ auch OH bzw. f
ür den Fall daß R₃ ≠ H darstellt R₄ auch OH sein kann.

G1, G2: gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

- -C(R₁₃, R₁₄)-, wobei R₁₃, R₁₄ Wasserstoff, OH, eine niedere 'gegebenenfalls verzweigte,
 gegebenenfalls sübstitüierte (Ar)Alkyl-, Aryl, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C₃ bis C₃- Spironng) sein können.
- Weiters G₁ und G₂ gemeinsam

mit m = 1 bis 7 darstellt.

 G_3 : -CH₂- oder =CO darstellt.

 R_6 eine Gruppe $-(G_4)_p - (G_5)_q - G_6$ mit p,q = 0 - 1 darstellt, in der

 $\mathbf{G_4}$ folgende Definitionen erfüllt:

- (CH₂)_r-, -C(R₁₅,R₁₆)-(CH₂)_r-, mit r = 1-6 und R₁₅, R₁₆ = Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,
- -O-, oder -NR₁₅-

 $(CH_2)t$ mit s = 1-4 t = 0.

10

15

, also ein ortho, meta, oder para disubst. Aromat

$$G_7$$
, wobei $G_1 = NR_{15}$, O oder S darstellt,

- G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß p=1 ist zusätzlich -S-darstellt,
- G_6 folgende Definitionen erfüllt:

• R₁₇, R₁₈, R₁₉, und R₂₀ sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff,

nuedere, gegebenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei R_{17} und R_{18} bzw. R_{19} und R_{20} gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

- $G_{s} = O, S, NH, NR_{21}, -(CH_{2})_{o}$
 - R₂₁ = CHO, COOR₁₂, oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere mehrere
 F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃, CHO, COOH
 COOAlkyl, SO₃H, SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter
 (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondre 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl)
 oder
 - eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F,
 Cl, Br, J, NO₂, NH₂, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃ Gruppen gleich oder
 verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

G6 kannt weiters sein:

5

10

15

$$(CH_2)s$$
 R_{17}
 $(CH_2)n$
 R_{18}
 $CH_2)n$
 R_{18}
 $CH_2)n$

$$(CH_2)n$$

$$(CH_2)n$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

-CHO, COOR₁₇, -CONR₁-

- --- ,
- eine niedrige, gegebenfalls verzweigte, gegebenfalls substituterte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkinyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,
- -O-R₁₁, -NR₁₂R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC

 R_7 ist gleich R_6 oder stellt -O^{t-)} (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R_6 und R_7 auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

- [X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R, und R, vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.
- Z = N, bzw. N* für den Fall, daß R₆ und R, gemeinsam vorhanden sind und R. ungleich O ist.
 Ein Sonderfall der in Betracht gezogenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$R_3$$
 R_2
 R_1
 R_3
 R_4
 R_5
 R_5
 R_6
(Formel (II)

wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben. Diese Formel entsteht formal aus Formel (I), indem die Bindung von C₁ zum "Furan" Sauerstoff gebrochen und stattdessen von C₁ direkt an Z gebildet wird.

Darunter insbesondere

5

10

15

20

Übersicht der unter anderem in Betracht gezogenen

allgemeinen Formel:

0.0	>	ВO		CCI		ι	U		0	c.	
6	10					0		0		0	
υ	c		O		-	C	ь	c	0		ς. ΄
6	r		· C		•	C.	ø		οñ	€ -	٠,
C.				C					0		c
Ç- C	•	C	c	rı ç	•	C	0	6		O	c, ¯

IC, In Mal		0		<u></u>	<u>~</u>	_		× 50				-			Γ	T	Τ	T	3 6			v.	\neg
10 14 16	9	_	L	_	Ľ.	Ľ		즤				L						Ľ	1			8.5	
ပ်	CH,	CH,	CH,	CF.	ਤਿੰ	Ë	ž	£	CH,	CH,	CIŁ	F	£	CI,	H	E	E	2		<u>;</u>		ָרָּבְּי בּוֹ	
×	Br.	•		١,		.					-	,		١.			Ţ.	T	$\cdot $,	
2	ż	z	z	z	z	Z	:	z	z	z	z	z	z	z	z	2	2	= =	z :	z		z	
В,	Ξ				ŀ	ŀ		٠	•	,	٠			,	Ŀ			$\cdot \mathbb{I}$	$\cdot \mathbb{I}$,		,	
Re	CH,	GH.	CH	100	Ξ.		c	I	Ŧ	СНО	CH,	OHO	CH.	CH		id no	ייייייייייייייייייייייייייייייייייייייי		CH,	CH,		CII,	
R,	=	[7]	= G				T	T	HO	1	ייכוויים	1(Cn ₂ /-O-	CH-O-	-C-#-0-		CH,-0-	CH,-O-	=0	=0.	=		=	
R,	HO		HO:	Н	НО	OH .	НО	70		0-7 HO/HO- HO-O-		טיניה)רטיניה) יטי	-0-CH:2-H:2-O-		0-cri,-cri,-011	-0-CH,-CH,-0-	-0-(H)-(H)-0-	0	10	(H ₂		о сн [,]
SZ,	E,		티	된	된	된	G.	120		5 2	5	5	된	되	3	된	되	핑	CH,	<u>:</u>		ָרוּ <u>.</u>	
œ.	=	-+		\neg	-	Ξ		+	-1-		-	듸	-	-+	-	\neg	듸		=	=		=	
₽			ă	ä	ă	ä	ğ	ć	ā	E 6	-	Ξ	ă	=	=	ă	ä	ы	Br	=]=	
Clair.	Ξ		(-/+)	(+/-)	Ξ	(+/-)	(-)		E	(-/-)	(-/ <u>-</u> /-	(*/-)	(7)	(÷/÷)	(÷	(-/:)	(-/+)	(-/-)	(71)	Ξ		ε	
Subst. Nr.	Cial	*IIBr	-	2	3	þ	3		۱ ۵		× .	6	င္	=	<u>-</u>	13	=	15	91	12		<u>~</u>	

			•					
	25	120	55	35	25	85	5.	
130		Ę,	CH,		ਲੇ	5	Ę	Ē
3							,	
c_{1}	z	z	z	z	z	z	z	z
73	•		•	,			,	
(21. √α	СН,	CH,	CH,	CH,	сн,	CH,	СН,	CH,
7°	I	T			,		0	-0 NH-1-BOC
: ,::: :	o. H.	o E	0.	o IX) N S	o-	1	=
	ຳ	CII,	:CII)	. CII	,	CH,	CI.	
مذ	=	=		=		<u> </u>		= 1
`	=	=		=		=		=
	\odot	£	\odot	ε				Ξ
	61	20		[]	ឧ	54		95

			-			
		>150	120	>> 150	001	
: UI;	์	ਦੰ	Ę	i i	H	Ü.
ı	,	1				,
z	z	z	z	z	z	Z
	•	•		•	,	•
CH,	CH,	CH,	CH,	f f	CH,	сн,
O- NH-1-BOC	O- SW4-BOC	S-CH,	O. S-CH, NH-t-BOC	O- S-CH ₃	O- H-RDCC	x
±	Ξ	=	Ξ.	т	==	O,
(II)	Ę.	CII,	CII,	CIH,	CH,	Ę,
= · ·	=		=	=		=
=	=	=	=	=		ž
Ξ	Ξ	(3)	Ξ	3		[41]
27	28	6€	OE	Ē		E

																unlösl	unlösl	70	unlöst		m		
CE,	•	ਲੁ	£,	с Е ,	CH,	CH,	CH,	Œ,	CH,	CH,	CH,	Э	CH,	CH,	CH,	£,	CH,	£,	CH,	CH	Ü,	Ü	
\[\cdot \]		T -	•	ŀ	٠	٠	,				•	•	•		•							1.	
z		z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	
Ŀ		Ŀ	·	•	·		Ŀ	·	·	·	·	Ŀ	ŀ	$\overline{\cdot}$	·	Ŀ	·	·	Ŀ	·	,	·	
CH,	<u>;</u>	n-Pentyl	I	CH,	·ස	. CH,	CH,-Ph	Allyl	Allyl	Allyl	CH ₂ -Ph	CH,-Ph	CH ₂ -Ph	CH ₃ -Ph	COCH,	n-Hexyi	Propargyl	CH,COOEL	CH,CN	CH,CONH,	°	0=	
I	· :	H	X	Ŧ	I	Ŧ	rkolketyl	(×	I		Ξ	工		Ξ	I	I	H	Н	Н	Ξ	Ŧ	
<	o o o o o o o o o o o o o o o o o o o	НО	O-TBDMS	O-TMS	O-TBDMS	O-TBDMS	Ethylenglykolkeryl	0 =	НО	НО	0 22	НО	НО .	0 =	O-COCH,	НО	НО	НО	Oli	IIO	ö	110	
I CH,	•	CH,	-	СН,	CH,	CH,	CH,	сн,	\neg	CH,		CH,			GH.	_	-		딩	G.	É	cII,	
H. 19		Br 'H		H		Ξ	ï.	_		I	프	エ	1	-	エ	_	_				<u> </u>	=	
$\overline{}$					_			Ä ?		-		ă	-			\neg	\neg			亩		ĕ	
(3)	•	(F)	(-/-)	<u> </u>	\exists	Ŧ	(-/+)	(- /+)	£	£	£	£	$\overline{\Xi}$	\exists	<u> </u>	$\widehat{\Xi}$	$\widehat{\pm}$	$\widehat{\Xi}$	3	3	E	(7)	
곴		2	و	E	<u></u>	2	유	=	다	<u>t</u>	4	2	او	÷	∞	۵			7			55	

	600000000000000000000000000000000000000	9994		20 cc 20 cc 20 cc 20 cc		C 60	00 60	0000	r.	6 t t t t t t t t t t t t t t t t t t t	2 (6	С (О (0 (0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		ないな
	unlösl	mlösl	unlöst	>150											•	
Ċ,	£	£,	CH.	CI,	C.											
,		·		•												
N	N	z	Z	z	z											
•	•	•	٠		·	İ										

								_																	
		0.2			เเกไอ์รใ	unlöst	ŀ			>150										T	unlöst	lin lået	uniñel	2150	
ci,	£	£	ਤੱ	동 -	Ŗ,	£	ਨੁੰ	CI:	ਤੁ	CI.	프	ŧ	5	ਤੁ	Ę	5	ਤਿੰ	£		Ē	3	7	; ; ;		5
	,		.	.		,	,	,	,			Ţ.				١.	1.			۲,	+	ϯ.	+	<u>†</u> ,	+
z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z		z	z	2	 z	z	z
,	<u> </u>		Ŀ	·	•	·	ŀ	·	Ŀ	Ŀ	Ŀ	·	•	-		1	1			1.	-	†.	†.	 .	
P-N +D-N +D-N +D-N	\(\sum_{z} \)		CO-CH,	CO-COOE(со-(сн;),-соосн,	соосн,	+BOC	"H"2-02	Ethyl	со-(сн;)-соон	H000-00	CH,-CH,-OH	CH,-CH,-OH	CHCHNH.	CHCOOH	CO-CH	CH,CN	°-	N N	CH,	CH,	CH.	CH.	CH,	CH,
Ξ	=	Ξ.	I	Ή	H	H	Н	Ξ	Ξ	X	Ξ	×	Τ	×	Ι	Ξ	Τ	Ξ)Ts	HC	H	CH,	CH,	
OHI) IO	НО	НО	НО	НО	ОН	НО	OII	110	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	ЮН	НО		= N.OTs	HO-N =	HO-N ≥	= N-OCH,)O.N =	芝=
i E	CII'	E CE	GH,	CII	Ë	Š	핑	CII	5	딍	CH,	E	ĊĦ,	CH)	CH,	сн	G.			된	된	딍	1		
= -	=	=	-		主	1		=	Ξ		_	_	_				_					[) =		- -
ā	č	ä	Br	-	_	占		ē	占	ă	Β̈́			\neg	-	Ξ		Ξ	-	-	\dashv	\dashv		= :	7
(-11-)	[-/1]	(-/-)	(+/-)	(-/+)	(÷)	€	€	(F)	3	3	(}	3	(1	<u>(</u>	₹	(-/+)	€	 (-/±)		\supset	寸	7	+	<u> </u>	
95	57	58	H		9	7	7	ᅥ	┪	Ħ	\dashv	7	\dashv	\dashv	-	\dashv	73		-	7	9;	+	2 2	+	000

				_	_	Τ.			τ																
>150		>150	>150	>150		unlöst.			>150			>150			ç	8			7		~			7	
		CIL	CH	£,	£	Ę.			£,			CH,			CH	CH,			CH,		j.			ij	
. •	•	•	·	٠	٠	•									•	Br.			ວ		ij			.i.	
Z	, 1	z	Z	z	z	z			z			z			z	ż			ż		ż			ż	
-			٠	٠	·	١.			ŀ			·				CH,		_	CI,		£,			CII,	\dashv
CH,	CH,	CII,	CH,	CH,	CH,	CH,			G,			CH,					N N			\ \ \	\cappa_		>		\\
= N-NH-CH	= N-N(CH ₃)	10-(C11-)-011 - N M1 C11-	- N-NH-CHO	OBI-HNI-N -	sld-N-N=	ο=	HN N	- -	IZ	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		:	HOOD	LIN N II		=		10	-		Ξ.		IIO		
5 5	C.	Ö	3	1	13	 ; ;		Ē			<u>ج</u>			15	GE.			CH?		15			CII,	· ——	\dashv
==	E	Ξ	Ξ	Ξ	E	:		E	<u> </u>		=			=	1			<u> </u>		-			<u>ာ</u>		┨
===	E	=	エ	┼	I			I			=			Ξ	H			=		=			=		7
3	Ξ	(·/:)	=======================================	3	Ξ			3			1.5			(1/-)	Ξ			<u> </u>		13		j	$\overline{\mathfrak{I}}$		1
£ 8	8.3	₩	85	98	87			88			89			a	<u>ء</u>		1			5			 3.		

						_	_	_	т			
s			ıınlösl									
5	CII,	CII,	£ £	Ë.			£,	Ġ,	•	E	G.	Ë
- h	₽	ت	Br	Hal	\cdot			·		•		•
	ż	ż	żż	ż	zz	z	z	z		Z	Z	z
CH,	CH,	R.	ह ह	ਤ		1	1	ŀ		•	1	•
			- O. Propargyl	CH,-CONH,	CH,	CH,	G.	(1)				
×	Ξ	т	H		0 =	Ι	H	Ξ.	E	Ξ	=	=
IIO	OH.	110	HO	HO		HO	O-TBDMS	OFF	OH	HO	HO	НО
- 	£,		4	3	5 5	E	H	: 11	CH	E	5	G.
=	=	=				+-	=	=	=	=	=	=
=	Ξ	=	Ξ	=	三语	ä	ğ	=	ă	=	Br	ě
Ξ	ε	Ξ	Ξ	3	€ (£	1	(÷	3	(-/+)	(4/5)	(-/+)	(-7)-1
5.0	96	76	98	S.	8 5	2	3	르	201	106	107	SO

		Г	_	_	_	_	_		Т
				,	200	7			
E,			(11)	=	,	5		Ę	
<u>'</u>						•		•	Γ
z		2	2	2		z		z	2
<u> </u>			•			•		•	
Z-		7	CID	H.		H	110	CF.	7.7
Ξ	0 10	-0-CH2/CH2-0-		I.		C	2		r
110		-0-	750		HO		50	FIO	
ਰੰ ਹ	Br H CH		Ŧ		- E	2		ij	
•	Ξ		Ξ	E	Ξ	=	1	=	j
<u> </u>	ă	1	ā	=	5	S	1	ź	
	(÷		ŧ	(1)		3	1	$\overline{\mathfrak{C}}$	
<u>6</u>	110			11.5		117		8	
	_	_	_	_	_	_	_	_	



Sonderfall der allgemeinen Formel (I) ist die allgemeine Formel (II):

10 Formel (II)

Pat II	Chiral	R ₁	R,	R,	R,	R _s	G,	DB*	IC _{so}
Nr.									30
113	(+/-)	Br	H	CH,	= O		CH,	ja	5
114	(+/-)	Br	Н	CH,	OH	Н	CH,	ia	
115	(+/-)	Н	H	CH,	OH	Н	CH,	ia	>150
116	(+/-)	Br	Н	CH,	OH	Н	CH-	nein	50

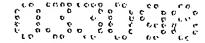
* DB = Doppelbindung

5

15

20

Anm.: "Chiral." weist in der gesamten Tabelle auf die Chiralität des jeweiligen Eduktes hin. Drehwerte der Produkte sind im experimentellen Teil erfaßt.



Überdies sind in Betracht gezogene Verbindungen der allgemeinen Formel (

5

15

20

worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

 R_1 und R_2 sind gleich oder verschieden und bedeuten:

- a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂) $_n$ CF₃, worin n gleich 0, 1 oder 2 ist, -OSO₂-Aryl, -Vinyl- oder -Ethinyl;
 - b) eine niedrige (C_1 - C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe,
 - c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkoxycarbonylgruppen oder durch eine Gruppe ausgewählt aus einem gegebenenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder Homopiperazinrest substituiert ist;
 - d) eine -COOH, -COO(Ar)Alkyl, -CO-Amino-Gruppe, die gegebenenfalls wie oben unter c) angegeben, substituiert ist, oder eine COH(Ar)Alkylgruppe;
 - e) eine $\cdot (CH_2)_n X$ (worin X = Br, Cl, F oder J ist), $\cdot (CH_2)_n OH_1$, $\cdot (CH_2)_n CHO_1$, $\cdot (CH_2)_n COH_2$, $\cdot (CH_$
 - f) eine $\cdot (CH_2)_n Vinyl_1 \cdot (CH_2)_n Ethinyl_1 \cdot (CH_2)_n Cycloalkyl-Gruppe, worin n 0, 1 oder 2 ist, wobei Cycloalkyl ein aliphatischer Ring mit 3 bis 7 C-Atomen ist;$
- g) eine C₃·C₆ substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl);
 - h) eine $C_3 \cdot C_6$ substituierte Alkinylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO_2Alkyl , COAlkyl, COAryl); oder
 - i) R_1 und R_2 bedeuten gemeinsam -CH=CH-CH=CH-, -O(CH₂)_nO- (n=1-bis-3), --CH=CHA₁-(A₁ ist NH, O oder S), oder -CH₂CH₂A₁- (A₁ ist NH, O oder S);
- R_3 dieselbe Bedeutung hat wie R_1 , insbesondere OH und OCH₃ ist, oder
 - R_2 und R_3 gemeinsam $\cdot A_2(CH_2)_nA_2$ bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und die Substituenten A_2 gleich oder verschieden sind und NH, O oder S bedeuten;

R₄ und R₅ sind entweder

a) beide Wasserstoff,



oder

5

10

- $^{\circ}$ b) einer von R₄ und R₅ ist Wasserstoff, eine (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl- oder (Ar)Alkinyl-Gruppe und der andere von R₄ und R₅ ist
- i) OR_6 , worin R_6 Wasserstoff, eine niedrige $(C_1 \cdot C_{10})$, gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, oder Cycloalkylgruppe, eine $C_3 \cdot C_{10}$ substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine $C_2 \cdot C_{10}$ -alpha-Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Metho-xypropyl, Ethoxyethyl, Phenoxymethyl oder 1-Phenoxyethyl;
- ii) O-CS-NHR $_6$ (Thiourethane), worin R $_6$ die oben unter I) angegebene Bedeutungen hat; iii) O-CO-NHR $_7$ mit der nachstehenden Bedeutung:

iv) O-CO-HR₆, worin R₆ die oben unter i) genannte Bedeutungen hat, Insbesondere Ester mit den Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie

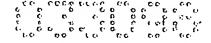
20

25

- v) NR_7R_7 , worin die beiden Substituenten R_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_4), gegebenenfalls verzweigte, Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe bedeuten, oder die Substituenten R_7 sind gemeinsam - $(CH_2)_{n^-}$, worin n 3 bis 5 ist;
 - vi) NH-COR₆ (Amid), worin R₆ die oben unter i) genannte Bedeutungen hat;
 - vii) S- R_6 , worin R_6 die oben unter i) angegebene Bedeutung hat;
- viii) SO_nR_8 , worin n 0, 1 oder 2 ist und worin R_8 eine ($C_1 \cdot C_{10}$), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist;
 - $\underline{G_1}$: -(CH₂)_x-, worin x 1 oder 2 ist;
- G_2 : -(CH₂)_y-, worin y 0 bis 2 ist; ...
- 30 G₃: -(CH₂)₂-, worin z 0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe aus x-y+z wenigstens 2 und höchstens 4 ist, oder worin G₃ Carbonyl oder Thiocarbonyl, -CH(OH)- oder -C(OH)= ist;

W ist:

a) $CR_{13}R_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und R_{14} -(CH_2)_n NR_7R_7 , -CO- NR_7R_7 oder -COOR₇ bedeuten,



worin n 0° bis 2 ist und R_7 die oben genannten Bedeutungen hat, oder R_7 und R_7 bilden über $(CH_2)_n$, worin n 3 bis 5 ist, einen Ring, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

- b) N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, $(C_1 \cdot C_4)$ Alkyl, CO_2 Alkyl, CN, CONH₂, oder Alkoxy), N-Thien- 2- oder 3-yl, oder N-Fur- 2- oder 3-yl, oder N·1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR₆ oder NR₇R₇ substituiert sein kann, und R₆ bzw. R₇ die oben angeführte Bedeutung haben;
 - c) einer der nachstehend wiedergegebenen Substituenten

10

15

20

worin J keine Bindung oder - $(CH_2)_n$, wobei n=0 bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S-SO oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und worin

 $Q^{-}\cdot(CH_2)_n\cdot M^*\cdot(CH_2)_m\cdot$ ist, wobei n=0 bis 4 und m=0 bis 4 und M^* Alkinyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pydidazin, einen Spacer einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS der nachstehenden Formeln bedeutet,



$$CCH_{2})n-CCH_$$

worin R_{15} die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, und für den Fall von n>1 R_{15} in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, mit der Maßgabe, daß das Atom N neben Q jeweils mit der Gruppe G2 und G3 der Formel I verbunden ist;

d) ein, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter, tricyclischer Substituent (Tr) mit wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und einer Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, der über einen Spacer Q und das Q benachbarte Stickstoffatom jeweils mit G₂ und G₃ der Verbindung der Formel I verbunden ist, wobei Q die oben unter c) angegebene Bedeutung hat; oder

e) ·NH·, -O·, -S·, ·SO- oder -SO₂-.

Darunter insbesondere

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1118		100	200	Ro 22
SPH-1146		1,2	3,6	TK 66/1
SPH-1149		0,2	0,21	HM 104
SPH-1162		200	•	CI 2-1, CB 19

Substanz- Code	. Struktur .	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1184		0,2	0,6	lCz 225/1
SPH-1191		0,35	4,4	LCz 205
SPH-1196		5,2	5	. [·] TK 36-2
SPH-1163		200 _	0.47	MH 7-1-1
SPH-1199		200	2,3	MH 25-1



Substanz- Code	. Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	
SPH-1200		200		MH 30-1	
SPH-1201	CH ₃ OH	46	0,6	MH-29-1	
SPH-1202	CH ₃ CCH	200	5.2	MH-28-1	
SPH-1203	OH OH			MH-26-1	
SPH-1204		· 200 · ·	200° · ·	МН 31-2	



Substanz- Code	Struktur .	•	IC50 (BChE,	L <i>a</i> bor- Code
SPH-1205		mE, hr) 70	mE, hr)	мн зз
SPH-1206	Pri, or	78	2,5	МН 38-1
SPH-1207		47	0,7	MH 39-1
SPH-1208		200	25 _	CB 2
-SPH-1:209····		31	- 20	CB 5



Substanz- Code	Struktur .	IC50 (AChE, mE, hr)	(BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1210		200	43	CB 4
SPH-1211	10 Col	23	30	CB 13, CB 29
SPH-1213		6	10	TK 96/3
SPH-1214		4,2	200	CB 34, CB 34-2
SPH-1215		70	200	CB 33

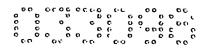
SPH-1216

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1217		9,5	17	CB 28
SPH-1218		25	0,54	CB 30
SPH-1219		28,5	200	CB 36
SPH-1220	ne-allow and a second a second and a second	7,2	21	CB 41
SPH-1221		4.8	200	C8 45

ì

Substanz- Code	Struktur ,sa	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1222		6.7	200	CB 46
SPH-1227	MO ON	40	6	HM 38
SPH-1228		200	200	CB 43
SPH-1229	HD—B———————————————————————————————————	38	30	CB 52
SBH 1930				

. . ..



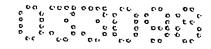
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	labor- Code
SPH-1231		33	200	C6 49
SPH-1232		36	200	CB 50
SPH-1233		200	200	CB 51
SPH-1234	No C	66	200	CB 56
SPH-1235		3,4	11	CB 42



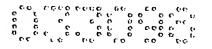
Substanz- Code	Struktur سح	IC50 (AChE, mE, hr)		Labor- Code
SPH-i236		21	200	C2 48
SPH-1237 i .		24	200	CB 47
SPH-1242		70	40	CB 55
SPH-1243		40	200	CB 58
SPH-1-244 ·		-···7,6····	. 36	°CB 57

Substanz- Code	Siruktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1245		25	200	. CB 59
SPH-1246	W. C.	17,5	20	MR 16
SPH-1247		2,4	. 4.	MR 17
SPH-1248		40	90	MR 7
SPH-1249 . ·	No contact of the con	45	26	MR 13

SPH-1250 200 95 MH-66	
SPH-1251 59 45 MH-71	
SPH-1252 200 52 MH-72	
SPH-1253 60 5.4 MH-75	
SPH-1254 200 3 MH-76	

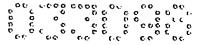


Substanz- Cade	Stŗuktur . , , , ,	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1255		200	200	MH-81
SPH-1256		200	14	MH-83
SPH-1259		l 40	80	HM 60
SPH-1262		54,5	.36	MR 14
SPH-1263	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	_ <u>2</u> 00	200	Ap 74



Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1264		50	200	HM 58
SPH-1266		30	200	CB 75
SPH-1267		30	200	CB 73
SPH-1268		44	200	CB 78
SPH-1269		2,6		

-40-



Substanz Code	Struktur . **	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1270		2,5	7	CB 86
SPH-1271	Mac of the state o	15	4	CB 87
SPH-1272	N.C. Co.	6,7	30	CB 81
SPH-1273		21	3,4	CB 99, BK 10

42

40

CB 89

SPH-1276

Substanz- Code	Struktur / ^{prr}	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Çode
SPH-1277		33	7,3	НМ 57
SPH-1278		. 100	32	НМ 60
 SPH-1280		0.5	0,24	CB 98
SPH-1282		4	0,54	CB 100, BK 11
SPH-1283'	Ne Ly	63	100 -	DD 9

Substanz- ·Code	Struktur ,	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Code
SPH-i 284		8	90	DD 10
SPH-1286	MD HO CON CONTRACTOR OF THE CO	0,3	1 .5	BK-32-1-3, AH 8
SPH-1287		18.5	63	HM 109
SPH-1288		6,3	60	HM 112, DD 13
SPH-1289		.0,7	1,2 -	Нм· }17

Substanz-	Struktur	IC50	IC50	Labor-
Code	2(10)(10)	(AChE,	(BChE,	Code
SPH-1290		mE, hr)	mE, hr)	MH 123-3, AH 11
SPH-1291		8,0	200	МН 123-3, П 33
SPH-1 <u>.</u> 292	No. C.	40	100	CB 112
SPH-1293	N.C. C.	4,2	25	MH 122-3, Pi-4
SPH-1295 · ·		5	" 3 2 * ′	ŝὧ γ

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, .mE, hr)	Labor- Code .
SPH-1296		46	200	CB 147, DD 16
SPH-1298		200	70	МН-117
SPH-1302		23	200	HM 203
SPH-1309		· 200	200	MT 176
SPH-1310		5.3	200	 Mī 141

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Çode		
SPH-1311		1.3	2,1	BM 4		
SPH-1312		3	2,4	DD 24		
SPH-1314		8,4	2,4	DD 18	•	
SPH-1315		2,8	5			
SPH-1317		. BO 	200	PI 12	 	· -



Substanz- Code.	Struktur	IC'50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	
SPH-1318		200	200	PI 14	
SPH-1319	NE CHANGE OF THE PROPERTY OF T	200	200	PI 19	
SPH-1320	NC CON	83	30	Pl 21	
SPH-1326		8,4	2,6	CB 171	
SPH-1327		24	3	 WO 2	

-47-

Substanz- Code	Struktur	(AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cade
SPH-1328 ,		7,2	200	CB 161
SPH-1329		· 2,9	0,85	DD 26
SPH-1330		64	67	RMA 15
SPH-1331		50	200	МН 142
SPH-1332		200	200	MH 145

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1333		9	23	RMA 14, DD 7
SPH-1335		0.02	8.0	CB 177, BK 6
SPH-1339		0,3	1,5	HM 264-1
SPH-1340	HC 0 1	32	30	HM 265-1
SPH-1345	常常常	200	200	MH 143
SPH-1346		200	200	MH 146

Substanz- Code	. Struktur Î	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code		
SPH-1357		0,022	0,8	MF 8		
SPH-1359		0,0052	0,24	MF 19	·	
SPH-1362	OH HNH ON NNH O	3	200	MF-3, CK-21-3		
SPH-1363	OH NN NN NH O	3,6	. 20	MF-17, CK-24-2		•
SPH-1369		0,022	1,5	MT 273		



Substanz- Code	Struktur :	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor Code	
SPH-1371		0,36		8K-32-2, 8X-32-1-3	
SPH-1372		0,022		UJ-1682-2	•
SPH-1373		0,043		UJ-1685	
SPH-1374		0,027		UJ-1686	
SPH-1375		0,023		UJ-1683	

:

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 · (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1376		0.02		UJ-1684
SPH-1377		0,024		BK-34-2
SPH-1490	H ₃ C-0 CH			MB-8
SPH-1491	H _C C O O O O O O O O O O O O O O O O O O			мв-1
	H, C - O H			MB-7



Substanz- Code	Struktur :	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1493	H,c-°			MB-10
SPH-1494	н,с-0		-	MB-15
SPH-1515	HO CH ₂			ML-7
SPH-1521	H,c-0			
SPH-1522	"			CK-52-6

SPH-1523

The state of the s

CK-58-2

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	
SPH-1524	H ₂ C-O			CK-65-1	
SPH-1525	Pa Cold			CK-63	
SPH-1526	HO CH.			CK-63	
SPH-1528	HO CH,			CK-49-1- IPP-3-1	
 SPH-1529	H ₁ C			ČK-59- ACPP-3-1	

Substanz- Code	Struktur :	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1530	HO NO			CK-59-ISS- 4-1
SPH-1531	H. C.			CK-59-IPP- 2-1
SPH-1532	HO HO CHA			CK-59- MSS-5-1
SPH-1534	H ₂ C ^O OH H ₃ C ^O CH ₃ N ₁ CCH ₃			CK-9-2
SPH-1535	H. CHEH,		٠	CK-10

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1536	H,C-O			CK-32
SPH-1537	H _C -Q CH ₄		•	CK-17
SPH-1 <i>5</i> 38	H ₂ C ⁻⁰ CH ₃			CK-17-1
SPH-1539	H,C- 0H			CK-36

Substanz- Code	Struktur : : HQ	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	labor- Code
SPH-1540	H _C O N			CK-41
SPH-1541 ·.	H,C-C-H, H,C-CH, H,C-CH,			CK-48
SPH-1542	h,c-o h,c con			CK-43-5

SPH-Nummer

Struktur

IC50 AChE µM IC50 BChE µM

Im Rahmen der Ertindung ist unter anderem besonders in Betracht gezogen die Verbindung (6R).

5 3-Methoxy-5,6,9,10 11,12-hexahydro-4a[H1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

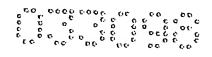
Von besonderem Interesse sind die nachstehend genannten Verbindunge

,			
	SPH	Structure	MG
1	SRH-1003		1400
2	SPHE10042	Ori I H-Br	5000
3	SPH-1006		2000
4	SPH-1012		700
5	SPH-1014	of the state of th	800
6	SPH-1049	me-0	1370
7	SPH-1055	", cn,	1400
8	SPH-1061	0.cm	1500
9	SPH-1064 :	ar of the	719

	SPH-1068	H 0.50	3250
10		He. O	3230
11	SPH-1072		1800
12			 1050
13	SPH-1090		900
14	500.100		2130
15	SPH-1294	1. o	1480
16			1200
23	SPH-3415		930
29	SPH-3435		390
-31	, SPH-3440		1800

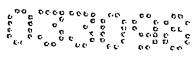
In den obigen allgemeinen Formeln bedeutet "niedrig" eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und (Ar) Alkyl eine Aryloder Alkylgruppe oder eine Arylalkylgruppe. Sinngemäßes gilt für (Ar) Alkylcarbonyl und (Ar) Alkylcarbonyl. Die systematischen (IUPAC)-Namen der weiter oben durch SPH-Ziffern und Strukturformeln identifizierten Verbindungen sind die

folgenden:



		•
	SPH-Kennzeichen	Chemischer Name
	SPH-1003	(-) Galanthamin-n-butylthiocarbamat
	SPH-1004	(+) Galantamin Hydrobromid
	SPH-1006	(-) Galanthamin-n-butylcarbamat
	SPH-1012	(-) Epigalantamin-S-α -methylbenzylcarbamat
	SPH-1014	(-) Epigalantamin-n-butylcarbamat
	SPH-1049	rac. Narwedinoxim
	SPH-1055	(6R)-4a 5 0 10 11 12 Handridge 2
		(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on-2-Methylhydrazon
	SPH-1061	(+)-N-Demethylbromgalanthamin
	SPH-1064	Pyrokohlensäyra + hytylasta 2 (4 . 5 0 10 11 12 2
		Pyrokohlensäure-t-butylester-2-(4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a, 3, 2, ef[[2]]benzorui (6, 1), 1, 1, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2,
	SPH-1068	6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-oyliden)hydrazid (-) Epigalantamin
	SPH-1072	(6P) 40 5 6 0 10 11 10 TT
	0111 10/2	(6R)-4a,5,6,9,10,11,12-Hexahydro-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
	SPH-1079	ocizotato Ja, J, Z-et Z Denzazenin- 1-gamma. ovo huttorganin- 1-
		2-(-a, J, J, 10, 11, 12-Hexanydro-j-methoxy-11-methyl 6H homo 6 12, 2, 2
	SPH-1090	orlight of the control of the contro
	5111 1070	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
	SPH-1118	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-gamma-oxo-buttersäure
	0.11.1110	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-11-(2-morpholin-4-yl-
	SPH-1123	our 1 our 1 locazorarol 3a.3.2-er 11/lhenzazenin_6-61
	J. 11 1125	(4aR,6R,8aR)-Delta-5,6-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6,11-dimethyl-3-methoxy-6H-
	SPH-1146	[1]Ochzorufo[3a,3,2-et][2]Denzazenin
	SPH-1149	(-) Cyclopropyl-methyl-galanthaminium bromid
	SPH-1162	(-) (3-Methylbut-2-en-1-yl)-galantaminium bromid
	0111 1102	(6R)-Ethyl-3-(1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-
	SPH-1163	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)-propanoat (-) 1-Dimethylamino-galanthamin
	SPH-1184	(-) N (A Brombonard) and the state of the st
	SPH-1191	(-) N -(4-Brombenzyl)-galantaminium bromid
	SPH-1193	(-) N -(3-Chlorpropyonyl)-galantaminium bromid
		(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-11-(2-methyl-
	SPH-1196	prop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium-6-ol chloride
		(6R)-11-(3-2-(4-fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-
	SPH-1199	methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (6R)-N-Allyl-1-methylgalanthamin
	SPH-1200	(6R)-1-Methyl-galanthamin
	SPH-1201	1-Methyl -N,N'-piperidinopropyl- galanthamin
	SPH-1202	1-Methyl-N N'-morpholippothed and additional and additional and additional and additional and additional additional additional and additional a
	SPH-1203	1-Methyl-N,N'-morpholinoethyl-galanthamin 1-Methyl-N - benzyl -galanthamin
- -		1 - Methyl - epigalanthamin
	SPH-1205	1-Methyl-N-(2-methyl-man 21)
	SPH-1206	1-Methyl-N-(2-methyl-prop-2-enyl)-galanthaminium chlorid 1-Methyl-N-propargyl-galanthaminium bromid
	SPH-1207	1-Methyl-N-benzyl-galanthaminium bromid
	SPH-1208	(6R)-1-bromo-6-bydrowy N11 invest 12
		(6R)-1-bromo-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
	SPH-1209	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
		(6R)- 1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy- N11-methyl 5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
		[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide

	-G1-
SPH-1210	
5111 1210	3-((6R)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
SPH-1211	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile
0111-1211	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
SPH-1213	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
. 0111-1215	(6R)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-
SPH-1214	[1] Delizoruro[3a,3,2-er] [2] Denzazenin-6-0]
5111-1214	(6R)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
SPH-1215	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SFH-1213	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-phenyl -5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
ODII 1016	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1216	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
CDII 1017	el [[2] benzazepin-1 ([12H)-vi)propanenitrile
SPH-1217	Ethyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2
ODIT 1010	ci Z Delizazepiii- 1 i (ZH)-Vi)nronanoate
SPH-1218	Methyl (6R)-1-bromo-N11-cyano-6-hydroxy -3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH
CDYY 1010	11 [Delizotulo] 34,3,2-ef [[z] [penzazenine-1](12H)-carbovimidothicate
SPH-1219	2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.9.10-tetrahydro-4aH-[1]henzofyr-[2-2]
CDYY 1000	el][2]oenzazepin-11(12H)-ylmethylene)-malononitrile
SPH-1220	(6R)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH
CD77 1001	[1]benzoruro[3a,3,2-ef] 2 benzazepin-6-ol
SPH-1221	(6R) -N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbovamide
SPH-1222	(6R)-N11-cyclohexyl-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.9.10-tetrahydro-4au
	1
SPH-1227	(6S)- 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-Benzofiro[3a 3 2]
	ei [[2]benzazebin-b-amin
SPH-1228	(6R)-11-(4,6-diphenoxy-1,3,5,-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-
	4a11-[1]benzoluro[3a,3,2-e1][2]benzazepin-6-0[
SPH-1229	(6R)-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-5.6.9.10.11.12-hexabydro-4aH
	[1]benzoturo[3a,3,2-ef][2]benzazenin-6-ol
SPH-1230	(6R)-11-(4,6-dichloro-1,3,5,-triazin-2-yl)-3-methoxy-5 6 9 10 11 12-beyebyd-s
	4ari-[1]benzoluro[3a,3,2-eri]2[benzazepin-6-o]
SPH-1231	(6R)-N11-ethyl-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.9.10-tetrahydro-4aH
	[1] benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1232	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-(2-naphthyl)-5.6.9.10-tetrahydro-4aH-
	[1] benzoruro[3a,3,2-et][2]benzazenine-11(12H)-carbovamide
SPH-1233	(6R)-11-(4,6-bis-(2-aminoethoxy)-1,3,5,-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12
	nexallyuro-4ari-[1]benzoniro[3a,3,2-ef][2]benzazenin-6-ol
SPH-1234	(6R)-11-(2-chloro-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-
0077.400	[1]benzoruro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-o]
SPH-1235	(6R)-11-(3-aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-
0777 +00 <i>6</i>	[1]benzoruro[3a,3,2-ef][2 benzazepin-6-o]
SPH-1236	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-allyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
CD77 1007	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
SPH-1237	(6R)-NII-4-chlorphenyl-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.9.10-tetrahydro-4au
	[1]benzonuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbovamide
SPH-1242	(6R)-11-(4,6-bis-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1.35-triazin-2-yl)-3 methoxy
	3,0,9,10,11,12-nexanydro-4aH- benzofuro 3a 3 2-eff[2] henzazenin 6 a
SPH-1243	(6R)-11-(4,6-bis-(diethylamino-1,3,5,-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12
	nexanydro-4aH-11 benzoturo 3a.3.2-ef1[2]benzazenin-6-ol
SPH-1244	(6R)-11-(2-(3-(dimethylamino)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-569101112
	hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
	·



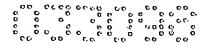
SPH-1245	(6R)-11-(2-diethylamino)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-
SPH-1246	2-chloro-1-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy 5.6.0.10 4-4-1
•	1 - 100M&UMULJA. 3.7-CIII / IDPN7070Nin 11/1911 1 + +
SPH-1247	(4aS.6R.8aS)-3-methoxy-5 6 9 10 11 12 basel 1
	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1248	Ethyl-2-((6R)-6-bydrova 21
	Ethyl-2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3]
SPH-1249 .	ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetate
0111 1247 .	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-v)-N1-t-hydroxy-3-methoxy-5
SPH-1250	
SPH-1251	1-ivictifyi-iv-(2-methyi-pron-2-envi)-enjasion-homis
	1 IVICALLY - IN - DIODATOVI - enigalanthaminismo L
SPH-1252	1 - IVICUIYI - IV - allVI - enigalanthaminium hanasid
SPH-1253	1 - Methyl - N - p - trifluoromethyl - henzyl opical - 1
SPH-1254	
SPH-1255	1 - Methyl - N - methyl - epigalanthaminium - jodid
SPH-1256	1 - Methyl - N - methyl -galanthaminium - jodid
SPH-1259	((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
	ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-fumaric acid dimethyl ester
SPH-1262	3-((6R)-6-hydroxy-3-methows 5 (0.10)
	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-vl\-N11-isopro-vl-
SPH-1263	ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N11-isopropylpropanamide
	4a,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-metthyl-6H.bezofuro[3a,3,2-ef]-
SPH-1264	
	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl-acrylia poid athylast
SPH-1266	ef][2]benzazepin-11(12H)-yl-acrylic acid ethyl ester
	((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-2-trifluoromethyl-5,6,9,10-tetrahydro-
SPH-1267	
5111 1207	(OLC) O INTULONY-J-IIICIIIOXV-IVI I -methylhen-wit E C O to
SPH-1268	[-] • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
5111-1200	(100,010,000)-4a,0,9,10,11.12-Hexahvdro-6-hvdrovy, 2
SPH-1269	[*]0011201440134,3,2°C1117111PH797Ph1h 00mb 0000 1
0111-1207	(4ab, 0R, 6ab)-0-hydroxy-N11-isopropyl 2 mothers 5 Co. 10
SPH-1270	
SFIT-12/0	$(\neg a \cup_{i} \cup 1, \cup a \cup_{i=1}^{i} \cup_{i=1}^$
CD11 1071	[-]00xx20x410 34,3,2-0 7,108079789196-13/10101
SPH-1271	04431-5-((4d5,01,0d5)-0-110dr0xy-1-methovy 5 6 0 10
ODII 1070	[* [**********************************
SPH-1272	Wichiyi-(4ab,ok,oab)-NII-cvano-6-hydrovy 2 most are 5.00 and
CDII LOGO	
SPH-1273	(445,015,045)-11-Wellyl-3-phenoxy-5.69101112-havebased xx
	[1]001201410[Ja,J,Z-E[]]/[Den7a7enin_6_6]
SPH-1276	3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.0.10 total-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1
	[1]0C12O1010[3a,3,2-e1]]/[hen7a7enin_1]/[2L]\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
 SPH-1277	t^{-0} dty t^{-0} - $(t_{0}$)- t_{0} - t_{0}
	[1]0611201u10[38,3,2-et][/]henzazenin_11/13t/\
SPH-1278	2-((OIX)-O-II)UIOXY-3-MeInoxy-5 6 9 10-tetrahydro datt (1)1
SPH-1280	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-phenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-
	1 1 10011201 Ut 0 1 Ja. J. Z-E 1 1 / Inen 7 2 7 en in 6 . 6 1
SPH-1282	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-thiophenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-
	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
	c a series of the series of th

•	
	-63 -
SPH-1283	(4aR,6S,8aR)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
SPH-1284	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4aR,6S,8aR)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)
SPH-1286	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(3-nineridin-1-yl-propyl) 5.6.0.10.11.10.1
SPH-1287	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5 6 0 10 444-1
SPH-1288	(4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-N11-isopropyl-5,6,9,10, total-standard
SPH-1289	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxylic acid amide (4aS,6R,8aS)-11-(cyclopropylmethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH
SPH-1290	(4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methows 11
SPH-1291	(4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methory: 11
SPH-1292	((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.9.10-tetrahydro.4-11.111
SPH-1293	ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-Dimethyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1294	(6S)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1,11-(dimetyl-3-methoxy-6H- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol Hydrobromid
SPH-1295	3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)ethanenitrile-
SPH-1296	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxylic acid phenyl ester
SPH-1298	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1302	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäure-1,1-dimethylethylester
SPH-1309	benzo[a]cyclohepta[hi]benzofiran-6-ol
SPH-1310	11-Amino-4a,5,9,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H- benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol
SPH-1311	(4aS,6R,8aS)-11-(3-aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-
SPH-1312	(4aS,6R,8aS)-11-(3-2-(4-fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1314	1-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan5-yl)-2-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanone
SPH-1315	(4aS,6R,8aS)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5 6 9 10 11 12 hovebules A xx
SPH-1317	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol SPH- (6R)-1,11-Dimethyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1318	(4aS,6S,8aS)-5,6,9,10,11,12Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1319	(6S)-5,6,9,10,11,12Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
SPH-1320	(4aS,6R,8aS)-1,11-Dimethyl-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol



		-64 -
	SPH-1326	1-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
		11 IUCIIZUIUI DI DA. D. Z-PTII Zibenzazania 11/1977
	SPH-1327	$(7a0,010,0a0)^{-1}$ 1- $(1-001000)$ -nineridin- A_{-3} 1) 2 moth and $a = 0.00$
	CDII 1200	4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
	SPH-1328	(485,0K,885)-6-hydroxy-3-methoxy-5.6.0.10 total
	CDIT 1220	ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothionic acid O-phenyl ester
	SPH-1329	(¬au, ul, oau)-11-(Z-Phenvi-) 5-diazahioralara a 171
	SPH-1330	5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
	2111-1220	
	SPH-1331	
	0111 1001	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxide
	SPH-1332	4211210011202CDIII-(J-()]. 1-()\(\) (1\(\)
		(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-14aH- benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2]benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2]benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2]benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2]benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][2][benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2,a][a][benzofuro[3a,3,a][a][benzofuro[3a,3,a][a][benzofuro[3a,3,a][a][benzofuro[3a,3,a][a][benzofuro[3a,3,a][a][a][benzofuro[3a,3,a][a][a][benzofuro[3a,3,a][a][a][a][a][a][a][a][a][a][a][a][a][a
		benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2-a][2]benzazepine-14-carboxylic acid, methyl
	SPH-1333	(4aR,6S,8aR)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-
•	SPH-1335	2-[4-](4aS,0K,8aS)-4a.5.9.10.11.12-Hevahydra 6 hadda a
	SPH-1339	('m2) 0 4 G G G J - 1 1 - DI O D VI = 3 - III EI II O X V = 7 6 G I O I I I I I I I I I I I I I I I I I
	CDII 1240	[1]0012201410[Ja,J,Z-CI]1Z[Den7a7enin_6_6]
	SPH-1340 SPH-1345	N-Demethyl-N-propargyl-galantamine
	SFI1-1343	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-
		,14H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]ioxazolo[]3,2a2[]benzazepin-13(or 14) -carboxylic
	SPH-1346	
		(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-
	SPH-1357	
		2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzoforo[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on
	SPH-1359	~ [5] (\d\u0\\\\040) [-44.], 9 [[] [] [], Hevohydae 6 h
		TOWARD TO THE TOTAL CONTROL OF THE TOTAL CONTROL OT THE TOTAL CONTROL OF THE TOTAL CONTROL OF THE TOTAL CONTROL OT THE TOTAL CONTROL OT THE TOTAL CONTROL OT THE TOTAL CONTROL OT
	SPH-1362	
		[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)methyl-azodicarboxylic acid diethyl
	CDII 1260	
	SPH-1369	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-
	SPH-1371	(4aS 6R 8aS)-4a 5 0 10 11 12 17
		(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-[3-(1-piperidinyl)propyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, dihydrobromide,
	SPH-1372	2-[5-[(4aS.6R.8aS)-4a 5 9 10 11 12 hovehydro (1 11 1
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on,
	SPH-1373	-[6-[(4aS,6R.8aS)-4a.5.9.10.11.12-hevebydra 6 hardy 2
		001201th 0[5a,5,2-c1][2]0cnZaZeDin-1[-v[[heyv]]-1 2-henzoinathia- 1 2 (27)
	CDII 1274	")- "
	SPH-1374	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
		benzoidio[Ja,5,2-ei][2]0enzazepin-[1-v][hitv]]-1 2-henzoidethio1 2/07 p
	SPH-1375	
		2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on,

SPH-1376	2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
	belizuluio 3a,3,2-ei 2 benzazenin-11-v hutv 1-5 6-dimathor-in-delication
SPH-1377	2-[1-[(4a),010,0a0]-4a,J,7.10.11.1/-nexahvdro-6-hvdrovy 2 most consecutive
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on, fumarat
SPH-1396	(-) Galantanini-phenyithiocarpamat
SPH-1490	6,7-Dihydro-5-(4-((4aS.6R.8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy, 4a, 5, 0, 10, 4a, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-yl]butyl-benzo[b]thiophen-4-(5H)-
	on
SPH-1491	6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrhydro-6H-
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-yl]pentyl)-benzo[b]thiophen-4-(5H)
	Oli
SPH-1492	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-piperidin-1-yl-hexyl)-
	011-11 [001201010] 3a,3,2-e1112 [nen7a7enin-6-6]
SPH-1493	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-(4methylpiperazine)-)
	y1-11CAy17-011-11 [0cllZ01Uf0[38.3.7-ef1]/[henzazenin_6.5]
SPH-1494	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-(4-hydroxypiperidine)
	1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1515	(4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
	ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester
SPH-1521	1-(6-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-
	[1] benzoturo [3a, 3, 2-ef 2] benzazenin-el 1(12H)-vl)-hevyl) ninoridia 4
SPH-1522	(4a5,0K,8a5)-4a,5,9,10,11,12-Hexahvdro-6-hvdroxy-3-methoxy, AI to the second se
	Butoxycarbonyl-6-aminohexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11
	carboxamide
SPH-1523	N-tert-Butoxycarbonylglycine-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,9,10-
	tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl]-3-aza-4-
	oxobutyl]amide
SPH-1524	((4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
	[1]benzoruro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-vl)carboxylic acid ollul a-re-
SPH-1526	((4a5,0K,8a5)-6-(Benzoyloxy)-3-hydroxy-5.6.9.10-tetrahydro-4.44
	[1] benzoruro[3a,3,2-ef][2] benzazenin-11 (12H)-vl)carbovylic acid all-1
SPH-1528	IN-p-Methoxybenzovi-phenylalanyl-phenylalanine-((AaS 6D 0aS) 6 1-1
	methoxy-3,0,9,10-tetranydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazenin-11
	yi)-amide
SPH-1529	N-Acetyl-phenylalanyl-phenylalanine-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-
	3,0,9,10-tetranydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazenin_11 (12tr)
SPH-1534	((+a5,0N,0a5)-0-MydIOXV-3-meth0xv-3 6 9 1()-tetrahydro_4oU
	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)carboxylic acid triisopropyl citi
ODYY 1 444 4	ester
SPH-1535	((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)carboxylic acid ttert-
CDYY 1506	butyldiphenylsilil ester
SPH-1536	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-trfluoracetyl-6H-
ODII 1627	[1] Denzoruro[3a,3,2-ef][2] benzazepin-6-o]
SPH-1537	((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-
ODIT 1520	[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl) carboxylic acid allylester
SPH-1538	((4aS,6R,8aS)-6-(2-Allyloxycarbonyloxy)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-
ODLI 1520	On-[1]penzoniro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-[1-vl] carboxylic acid allylester
SPH-1539	1-((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-
	[1]benzoiuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-1]-yl)-6-(4-hydroxy-1-piperidyl)hexan-1-
	one

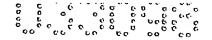


-66-

SPH-1540

SPH-1541

(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-(1-naphthyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(tert-butoxycarbonyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-6(12H)--yloxy)-5-oxopentanoic acid



Die erfindungsgemäß unter Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten erhältlichen Arzneimittel können einen Wirkstoff oder eine Kombination von Wirkstoffen enthalten. Unter Kombination werden auch Kombinationen der erfindungsgemäß in Betracht gezogenen Verbindungen mit anderen pharmazeutisch aktiven Substanzen verstanden.

Galanthamin, ein Derivat oder ein Säureadditionssalze desselben kann in jeder geeigneten, chemischen oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise kann es als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

20

Galanthamin, ein Analogon, ein Derivat oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können einem an Schlaganfall oder Schädel-Hirn - Trauma leidenden Patienten intravenös durch Injektion oder Infusion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung dieser Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen 30 bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,1 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die folgenden spezifischen Formulierungen können bei der Be-35 handlung des Zustandes nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn -Trauma Anwendung finden:

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 1 mg Wirkstoff/ml.

Flüssige Formulierung zur intracerebroventrikulären Verabrei-5 chung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.



Es wurde nunmehr festgestellt und durch eine umfangreiche klinische Studie erhärtet, dass orale Verabreichung von Galanthamin (in Form des unter dem Markennamen Reminyl® zur Therapie leichten bis mittelschweren Alzheimer'schen Krankheit handelsüblichen Hydrobromids) an präoperativ nicht demente oder kognitiv eingeschränkte Patienten mit akutem POD eine bisher nicht beschriebene, unerwartet schnelle und weitgehende Besserung der Symptome bewirkt. Als besonders überraschend muß dabei herausgestrichen werden, dass die beobachteten Nebenwirkungen der Galanthamin-Verabreichung sehr gering waren, obwohl postoperative Patienten erfahrungsgemäß eine erhöhte cholinerge Sensitivität aufweisen.

Im Rahmen einer in Österreich durchgeführten prospektiven . multizentrischen klinischen Studie wurden über 200 Patienten, die im Rahmen einer geplanten Operation einen Hüftgelenksersatz erhielten, in ein Protokoll zur versuchsweisen Behandlung eines eventuell auftretenden POD einbezogen. Als POD-Fälle galten Pateinten, zumindest an einem der ersten fünf postoperativen Tage ein positives Ergebnis nach den Kriterien 1 (akuter Beginn) (Aufmerksamkeitsstörung), 2B (fluktierende Aufmerksamkeit), und 3 (desorganisierte Denkvorgange) und/oder 4 (Bewusstseinsveränderung) des Confusion Assessment Method - Tests aufwiesen. Waren einige, aber nicht alle, dieser Kriterien erfüllt, wurde der Patient dennoch mit POD diagnostiziert, wenn der vom Pflegepersonal zu beurteilende Score im Confusion Rating Scale (CRS) positiv war. Die Schwere des Deliriums wurde mittels CRS, des Delirium Rating Score (DRS) und des Delirium Symptom Interviews bestimmt. Der Grad der kognitiven Beeinträchtigung wurde durch den Mini-Mental State Exam (MMSE) Test erfasst.

Die Auswertung der Studie zeigte in eindeutiger Weise die Wirksamkeit von Galanthamin bei POD.

29. September 2003

Sanochemia Pharmazeutika AG

vertreten durch:

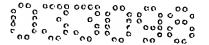
PATETTALYVALTE DIFL-1840. HAMPHAU EREN DITL-1840. RELUMAND HERENDYRUNG Auste

LITERATUR

-69-

- 1. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:330-334.
- 2. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17:259-272.
- 3. O'Brien D. Acute postoperative delirium: definitions, incidence, recognition, and interventions. *J Perianesth Nurs*. 2002;17:384-392.
- 4. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE et al. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:759-767.
- 5. Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM et al. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:M441-M445.
- 6. Jackson JC, Ely EW. The Confusion Assessment Method (CAM). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:557-558.
- 7. Carnes M, Howell T, Rosenberg M et al. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *JAm Geriatr Soc.* 2003;51:234-239.
- 8. Cole M, McCusker J, Dendukuri N et al. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:754-760.
- 9. Baraka A, Harik S. Reversal of central anticholinergic syndrome by galanthamine. *J Am Med Assoc.* 1977;238:2293-2294.
- 10. Milam SB, Bennett CR. Physostigmine reversal of drug-induced paradoxical excitement. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987;16:190-193.
- 11. Savage GJ, Metzger JT. The prevention of postanesthetic delirium.

 Plast Reconstr Surg. 1978;62:81-84.
- 12. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:198-203.



- 70-

Santos MD, Alkondon M, Pereira EF et al. The Nicotinic Allosteric 13. Potentiating Ligand Galantamine Facilitates Synaptic Transmission in the Mammalian Central Nervous System. Mol Pharmacol. 2002;61:1222-1234.

Doppet

A 15:38:7.2:00 3

29. September 2003

W5-204000-pAT



Sanochemia Pharmazeutika AG

in Wien, AT

B/A

Patentansprüche:

- 1. Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.
- 2. Verwendung nach Anspruch 1 zum Herstellen von Arzneimitteln zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

Sanochemia Pharmazeutika AG

vertreten durch:

RO closed for business on: No. of sheets over 30: No. of claims: Request: Abstract & Drawings: Request: Abstract & Drawings: Request for transmittal of priority document(s) by RO: Treatment: CIP CON UM +UM PP DATE DUE COMMENTS Day Month Year Form: 301 + Annex Procautionary designations Procautionary designations Procautionary designations Procautionary designations Requests: Form: 301 + Annex Precautionary designations Precautionary designations Precautionary designations Requests: Procautionary designations Request for transmittal of priority document(s) by RO: Pes Time limit for national Phase Precautionary designations Precautionary designations Precautionary designations Request: Precautionary designations Precautionary designations Precautionary designations Request: Request: Form: 301 + Annex Precautionary designations Precautionary designations Precautionary designations Request: Precautionary designations Precautionary designations Request: Precautionary designations Precautionary designations Request: Precautionary designations Request: Precautionary designations Request: Precautionary designations Precautionary designations Request: Precautionary designations Request: Precautionary designations		•		I A	Received Date of IA:	<u> </u>
No. of sheets over 30: No. of claims: No. of sheets of MSL:	I.A. Number:	EPou.Jo	088.	I	PRIORITY CLAIM D	OATE:
Description & Claims: Grant State Abstract & Drawings: Request: Abstract & Drawings: Declarations: Form: 156 MSL: yes / no Tox of the request Form: Agent CRP Address for Notification Caquest for transmittal of priority document(s) by RO: Yes Treatment: CIP CON UM +UM PP DEADLINE SCREEN CODE COMMENTS DATE DUE Day Month Year Warning on screen / Remarks: Form: 301 + Annex Time limit for national phase Precautionary designations Decument(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)	RO closed for bu	siness on:		ISA: AT	EN (EP) KR US	others
Declarations: Request: Abstract & Drawings: Declarations: Form: 156 MSL: yes / no Declarations: Form: 156 MSL: yes / no Declarations: 15	No. of sheets over	r 30: <u></u>	No. of claims	: _/3_	No. of sheets of	MSL:
Treatment: CIP CON UM +UM PP DEADLINE SCREEN CODE COMMENTS Day Month Year ISA/202 date of receipt: Warning on screen / Remarks: Time limit for national phase Precautionary designations Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)	TEANGUL GE	Request:		Ogn +	Declarations: Form: 156	
Treatment: CIP CON UM +UM PP DEADLINE SCREEN CODE COMMENTS DATE DUE Day Month Year Warning on screen / Remarks: FOR N-MENU Time limit for national phase Precautionary designations Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)	_	_				ication
CODE COMMENTS Day Month Year ISA/202 date of receipt: Warning on screen / Remarks: Form: 301 + Annex Time limit for national phase Precautionary designations Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)					+UM	PP
ISA/202 date of receipt: Warning on screen / Remarks: Form: 301 + Annex Time limit for national phase Precautionary designations DE Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)	CODE		2,200,000		DATE DU	-i
Warning on screen / Remarks: Form: 301 + Annex Time limit for national phase Precautionary designations Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)				Day	77014	
Form: 301 + Annex Time limit for national phase Precautionary designations Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)	ISA/202 date of rec	eipt:		·		
Form: 301 + Annex Time limit for national phase Precautionary designations Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)	Warning on screen	<u>/Remarks</u> :				
Precautionary designations De Submission-of priority document(s) Invitation to correct/can cel priority date(s)			es storeme	AVIDENTEE!		
(please specify priority number, if necessary:	Form: <u>301</u> + A	Annex	Prec	cautionary de mission-of pr	esignations DE Tority document(s)	date(s)
INPUT by: CDE	(304) (pl	• • • • •				

Date:

PCT/AT2004/000309

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

	-
	☐ BLACK BORDERS
٠.	TMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
	FADED TEXT OR DRAWING
	BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
	SKEWED/SLANTED IMAGES
	☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
	☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
	LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
	REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
	□ OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.